



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

TÍTULO DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Caracterización de los patrones de sueño en pacientes con dolor crónico y relación con marcadores genéticos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: **Samuel Murillo Miralles**
Modalidad: Experimental relacionado con la titulación
Tutora: Dra. Ana María Peiró Peiró
Cotutora: Dra. María Purificación Ballester Navarro

Agradecimientos

- *Agradecer a Ana Peiró por aceptarme en esa segunda familia que ha sido para mí temporalmente la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante, su continua presión de auténtica investigadora y su interminable sed de datos.*
- *Agradecer a Pura Ballester por permitirme trabajar codo con codo con una investigadora internacional y su continua atención.*
- *Agradecer a Javi y Jordi por esa increíble rapidez de respuesta y predisposición a resolver cualquier duda por pequeña que sea.*
- *Agradecer a Mónica y Cristian por ese compañerismo tan cordial tanto en el laboratorio como fuera de él.*
- *Agradecer a Ana Segura, a todos los miembros del Laboratorio de Apoyo a la investigación y de la Unidad de Ensayos Clínicos de Alicante, por tratarme con ese nivel de profesionalidad, maravilloso respeto y abrirme el horizonte de la investigación farmacéutica, en el que espero este sea el primer paso de muchos.*



Samuel: alumno feliz realizando su Trabajo Fin de Grado (diciembre 2019).



Foto realizada por la tutora acompañado de la cotutora.

Abreviaturas

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ASMT	enzima <i>N-acetylserotonin</i> O-metiltransferasa
BDZ	Benzodiacepinas
CEIm	Comité de Ética en Investigación con medicamentos
CLOCK	Circadiano Locomotor <i>Output Cycles Kaput</i>
CNCP	<i>Chronic Non-Cancer Pain</i>
DCNO	Dolor Crónico No Oncológico
DDD	Dosis Diaria Definida
DEM	Dosis equivalente media de morfina
DHD	DDD por cada 1.000 Habitantes y Día
DLD	código paciente estudio DOLODOR
DS	Desviación estándar
EA	Evento Adverso
ESS	Escala de Somnolencia de Epworth
EVA	Escala Visual Analógica
FFS	Flinders <i>Fatigue Scale</i>
HADS	Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria
HGUA	Hospital General Universitario de Alicante
IMC	Índice de masa corporal
MCA	monitorización circadiana ambulatoria
MOS-S	<i>Medical Outcomes Study Sleep</i>
MTNR1A	Receptor de la melatonina 1A
NPAS2	gen <i>Neuronal PAS domain-containing protein 2</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PER	genes <i>Period</i> circadian protein homolog 1, 2 y 3
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
RAM	Reacción Adversa de Medicamento
SD	<i>Sleep Disorders</i>
SLP	<i>Sleep Problem Index</i>
TIB	<i>Time In Bed</i> , tiempo en la cama
TS	Trastorno del Sueño
TST	Tiempo total de sueño
UDO	Unidad del Dolor

ÍNDICE	4
Resumen	5
1 - Antecedentes e introducción	7
1.1 - Uso de opioides en DCNO y seguridad a largo plazo	8
1.2 - Ritmo circadiano y regulación genética	9
1.3 - Cuantificación del sueño con monitorización circadiana ambulatoria	10
2 - Hipótesis y Objetivos	11
2.1. - Hipótesis	11
2.2. - Objetivos	11
3 - Metodología	12
3.1 - Diseño	12
3.2 - Sujetos a estudio	13
3.3 - Recogida de variables	13
3.3.1 - Demográficas, clínicas y de seguridad	13
3.3.2 - Variables clínicas que evalúan las alteraciones del sueño	14
3.3.2.1 - Cuestionario del Sueño <i>Medical Outcomes Study Sleep</i> (MOS-S)	15
3.3.2.2 - Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)	15
3.3.2.3 - Medidas de funcionamiento diurno	15
3.3.3 - Monitorización Circadiana Ambulatoria	16
3.3.4 - Variables farmacológicas	17
3.3.5 - Variables genéticas	18
3.4 - Análisis estadístico y cálculo tamaño muestral	18
4 - Resultados	20
4.1 - Muestra incluida	19
4.2 - Análisis descriptivo	20
4.3 - Análisis del sueño	21
4.3.1 - Escala de sueño <i>Medical Outcomes Study Sleep</i> (MOS-S)	21
4.3.2 - Variables subjetivas de sueño referido por el paciente	23
4.3.3 - Perturbaciones del sueño con el test PSQI	24
4.3.4 - Fatiga con el test Escala Fatiga Flinders (FFS)	25
4.3.5 - Somnolencia con el test de Epworth (ESS)	26
4.4 - Análisis farmacológico	26
4.5 - Seguridad	29
4.6 - Estudio genético del sueño	32
5 - Discusión	33
5.1 - Limitaciones	36
5.2 - Fortalezas y retos de futuro	36
6 - Conclusiones	37
7 - Referencias bibliográficas	38
ANEXO I. Participación proyecto investigación	40

Resumen

Antecedentes: Se ha sugerido la posibilidad de que exista una relación recíproca entre los trastornos de sueño (TS) y el dolor, que puede perturbar la continuidad/calidad del sueño y el mal sueño exacerbar el dolor. A día de hoy no hay estudios objetivos que analice su impacto en la funcionalidad de los pacientes, así como la influencia del uso opioides. **Objetivos:** El presente estudio tiene como objetivo principal caracterizar los patrones de sueño en pacientes con dolor crónico que estén siendo tratados con opioides.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo (n=100 sujetos, 1 caso: 1 control, familiar sin problemas de sueño), para estudiar los patrones de sueño empleando mediciones subjetivas de sueño (MOSS, PSQI), fatiga, somnolencia y la influencia de depresión/ansiedad; así como objetivas (monitorización circadiana ambulatoria). Además, se correlacionarán con variantes clínicas (intensidad dolor), farmacológicas (consumo analgésicos, dosis equivalente de morfina (DEM), de seguridad (eventos adversos) y genéticas involucradas en los TS. **Resultados:** Se presenta un resumen preliminar (n=40 casos, edad media 56 ± 10 años, 77% mujeres, dolor moderado intenso) que recibían una DEM de 82 ± 73 mg/día, con ansiedad media y tendencia a la depresión. La mayor parte manifestaban insomnio de conciliación y baja eficiencia del sueño, indicando la presencia de problemas de sueño moderados/elevados, sin presencia de signos de somnolencia, ni fatiga diurna significativos. Además, estos TS no se relacionaron con la DEM y sí, con la edad de las personas. El 5% presentaron insomnio como evento adverso y ninguno somnolencia. Se encontraron diferencias significativas en la prescripción de medicamentos, por sexo. Las mujeres recibieron más analgésicos menores, tramadol y prácticamente la mitad DEM que los hombres con el mismo nivel de dolor. En cambio, recibieron más ansiolíticos y menos hipnóticos para tratar sus TS.

Conclusiones: El patrón de sueño observado en la población con dolor crónico merece atención médica. Además, se detectó un sesgo de género en la prescripción de medicación analgésica e hipnótica con los mismos niveles de dolor y de TS. Futuros análisis permitirán definir mejor los posibles fenotipos de sueño y por lo tanto mejorar la individualidad terapéutica.

Abstract

Background: The possibility that there is a reciprocal relationship between sleep disorders (TS) and pain has been suggested, which can disrupt the continuity / quality of sleep and poor sleep exacerbate pain. To date, there are no objective studies that analyze its impact on the functionality of patients, as well as the influence of opioid use. Objectives: The main objective of the present study is to characterize sleep patterns in patients with chronic pain who are being treated with opioids. Methodology: Observational, prospective study (n = 100 subjects, 1 case: 1 control, family member without sleep problems), to study sleep patterns using subjective measures of sleep (MOSS, PSQI), fatigue, drowsiness and the influence of depression/anxiety; as well as objective (ambulatory circadian monitoring). Furthermore, they will be correlated with clinical variants (pain intensity), pharmacological (analgesic consumption, morphine equivalent dose (DEM), safety (adverse events) and genetics involved in TS. Results: A preliminary summary is presented (n = 40 cases, mean age 56 ± 10 years, 77% women, moderate severe pain) who received a DEM of 82 ± 73 mg / day, with medium anxiety and tendency to depression. Most of them showed conciliation insomnia and low sleep efficiency, indicating the presence of moderate / high sleep problems, without the presence of signs of drowsiness or significant daytime fatigue. In addition, these TS were not related to DEM and, yes, to the age of the people. 5% presented insomnia as an event adverse and no drowsiness. Significant differences were found in the prescription of medications, by sex. Women received more minor painkillers, tramadol and practically half DEM than men on the same level of pain. Instead, they received more anxiolytics and fewer hypnotics to treat their TS. Conclusions: The sleep pattern observed in the population with chronic pain deserves medical attention. Furthermore, a gender bias was detected in the prescription of analgesic and hypnotic medication with the same levels of pain and TS. Future analyzes will allow better definition of possible sleep phenotypes and therefore improve therapeutic individuality.

1 - Antecedentes e introducción

El dolor crónico no oncológico (DCNO) es un problema de salud importante en todo el mundo, afectando alrededor del 17% de la población adulta en nuestro país¹. Frecuentemente, los pacientes con DCNO experimentan problemas concomitantes relacionados con el sueño (TS) que pueden conllevar un aumento de la incidencia de la depresión, ansiedad, deterioro del funcionamiento social, hospitalizaciones, otras condiciones médicas crónicas^{2,3,4}. De hecho, se sugiere que la mayoría de los pacientes con DCNO presentan dificultades para dormir o algún tipo de TS, con una prevalencia de TS superior al 50%. Se ha sugerido la posibilidad de que exista una relación recíproca entre TS y el dolor, ya que el dolor perturba la continuidad/calidad del sueño y el mal sueño exacerba el dolor^{5,6} (Figura 1).



Figura 1. Trastornos del sueño (TS) más frecuentes.

¹ Torralba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". Revista de la Sociedad Española del Dolor, 21(1), 16-22. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>

² Gore, M., Brandenburg, N. A., Dukes, E., Hoffman, D. L., Tai, K. S., & Stacey, B. (2005). Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. Journal of pain and symptom management, 30(4), 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009>

³ National Ambulatory Medical Care Survey: 2010 tables <http://www.cdc.gov/2010>. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/web_tables.htm

⁴ Stewart, A. L., & Ware, J. E. (1992). Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach. duke university Press., Durham and London, 1992. No. of pages: 449. ISBN 0-8223-1212-3 <https://doi.org/10.1002/pon.2960040212>

⁵ Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. Sleep medicine reviews, 8(2), 119-132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)

⁶ Shmigel, A., Foley, R., & Ibrahim, H. (2016). Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis care & research, 68(11), 1688-1694. <https://doi.org/10.1002/acr.22890>

En los pacientes con DCNO el origen de los TS (entendidos como afecciones en la calidad del sueño, duración o eficacia) pueden deberse a un fracaso del control del dolor a nivel farmacológico, y en otros pacientes, los TS pueden tener su origen en el tratamiento farmacológico empleado para aliviar el dolor, en concreto los opioides^{7,8}. Se ha generado un gran debate respecto al consumo de estos medicamentos, debido a que su uso está relacionado con un riesgo de eventos adversos (EA), entre los que se incluyen los TS^{9,10}.

1.1 – Uso de opioides en DCNO y seguridad a largo plazo

El tratamiento del dolor es por lo tanto bien justificado y son muchos los fármacos utilizados, es especial los opioides, si bien, se ha generado un gran debate respecto al consumo de estos medicamentos, debido a que su uso está relacionado con riesgo de EA^{9,10} y su papel en el tratamiento del DCNO no ha sido establecido¹¹ porque datos sobre su efectividad a largo plazo son limitados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo recomendó para dolor crónico oncológico según su intensidad (Figura 2).



Figura 2. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹².

⁷ Moore, J. T., & Kelz, M. B. (2009). Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology*, 111(6), 1175–1176. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181bdfa2e>

⁸ Marschall, U., L'hoest, H., Radbruch, L., & Häuser, W. (2016). Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European journal of pain* (London, England), 20(5), 767–776. <https://doi.org/10.1002/ejp.802>

⁹ Currow, D. C., Phillips, J., & Clark, K. (2016). Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *The Medical journal of Australia*, 205(7), 334–335. <https://doi.org/10.5694/mja16.00618>

¹⁰ Xu, Y., & Johnson, A. (2013). Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: efficacy, adverse events, and costs. *Pain research and treatment*, 2013, 943014. <https://doi.org/10.1155/2013/943014>

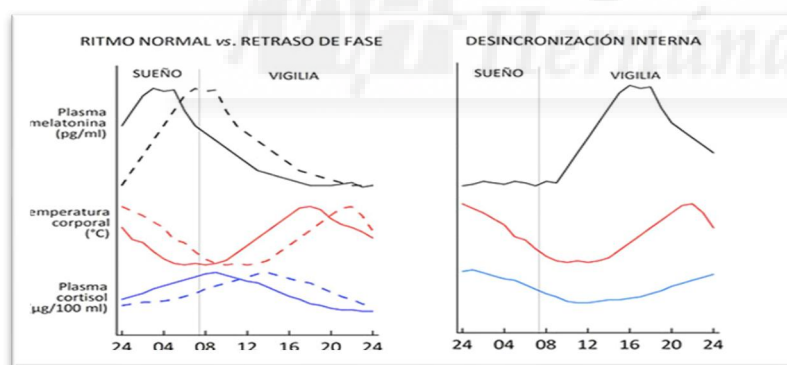
¹¹ Xu, Y., & Johnson, A. (2013). Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: efficacy, adverse events, and costs. *Pain research and treatment*, 2013, 943014. <https://doi.org/10.1155/2013/943014>

¹² Tratamientos farmacológicos. Escala analgésica de la OMS. Dolor.com. (2020). Retrieved 20 May 2020, from <https://www.dolor.com/tratamiento-farmacologico-escala-analgésica-oms.html>

De hecho, el consumo global de opioides ha sufrido un aumento importante en las últimas décadas principalmente en los países desarrollados^{13,14}. Según el último informe de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), ha aumentado en casi el doble pasando de una dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes (DHD) de 9,9 en 2010 a 17,7 en 2017, lo que supone un crecimiento del 78%. Por principios activos, la combinación de tramadol y paracetamol copa el 80% del consumo global, siguiéndole el tramadol y el fentanilo^{15,16}. Todo ello sabiendo que su uso crónico podría afectar tanto al funcionamiento diurno por hipersomnolencia, fatiga y depresión como al nocturno alterando la arquitectura del sueño e induciendo alteraciones respiratorias. Esto también podrían repercutir en el funcionamiento diurno creándose un círculo que perpetúa o aumenta el deterioro de ambos¹⁷.

1.2 - Ritmo circadiano y regulación genética

Se define como ciclos fisiológicos y de comportamiento con una periodicidad recurrente de 24 horas regulados por un reloj marcapasos central endógeno que se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Figura 3).



¹³ Junker, U., & Wirz, S. (2010). Review article: chronobiology: influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 16(2), 81–87. <https://doi.org/10.1177/1078155209337665>

¹⁴ Lee, K. A., Gay, C., Byun, E., Lerdal, A., Pullinger, C. R., & Aouizerat, B. E. (2015). Circadian regulation gene polymorphisms are associated with sleep disruption and duration, and circadian phase and rhythm in adults with HIV. *Chronobiology international*, 32(9), 1278–1293. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1087021>

¹⁵ Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3), 342–392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>

¹⁶ Primeau, M., Gershon, A., Talbot, L., Cotto, I., Lotspeich, L., Hardan, A., Hallmayer, J., & O'Hara, R. (2016). Individuals with Autism Spectrum Disorders Have Equal Success Rate But Require Longer Periods of Systematic Desensitization than Control Patients to Complete Ambulatory Polysomnography. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(3), 357–362. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5584>

¹⁷ Ting, L., & Malhotra, A. (2005). Disorders of sleep: an overview. *Primary care*, 32(2), 305–v. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2005.02.004>

Figura 3. Ritmo circadiano del sueño y sus trastornos más frecuentes.

Curiosamente, se han detectado una gran cantidad de polimorfismos en los genes del reloj, que pueden influir en el desarrollo de enfermedades (por ejemplo, cáncer) a través de diferentes sistemas fisiológicos, lo que evidencia una asociación entre la variabilidad genética en la regulación circadiana que afecta a los patrones sueño-vigilia. Los principales identificados en mamíferos son: elementos positivos, *CLOCK* y *BMAL1*, y elementos negativos, genes *PER* (*PER1*, *PER2*, y *PER3*) y los criptocromos (*CRY1* y *CRY2*).

1.3 - Cuantificación del sueño con monitorización circadiana ambulatoria

En comparación con otras funciones cerebrales, la regulación del ritmo circadiano es un modelo particularmente atractivo para ser investigado, siendo fácil de estudiar en animales en el laboratorio mediante polisomnografía. A pesar de estar descrita la polisomnografía ambulatoria, en la mayoría de los casos se realiza en el laboratorio, creando una interrupción en la rutina del participante o simplemente, en base a test subjetivos (Tabla 1).

MEDICIONES OBJETIVAS DEL SUEÑO	MEDICIONES SUBJETIVAS DEL SUEÑO
Polisomnografía	Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh
Poligrafía respiratoria	Cuestionario de Trastornos del Sueño
Test de latencias múltiples del sueño	Cuestionario de Sueño de Wisconsin
Test de mantenimiento de la vigilancia	Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds
Test de Osler	Escala de sueño MOS-SS
Actigrafía	

Tabla 1. Medidas de valoración de los TS más frecuentes.

El grupo de investigación tiene amplia experiencia en el estudio del sueño en población con trastorno del espectro autista mediante un dispositivo de medición objetiva y ambulatoria del sueño, la monitorización circadiana ambulatoria (MCA) tiene el aspecto de un reloj de pulsera, y es relativamente fácil de llevar y capaz de registrar los patrones de sueño del sujeto durante

varios días en su propio hogar¹⁸. La MCA proporciona información no disponible de otra manera y es ampliamente aceptada siendo más fiable que los diarios de sueño. Para la monitorización no invasiva de los ritmos y del sueño se registran simultáneamente los ritmos de temperatura de la piel, actividad física, posición, aceleración, y exposición a la luz (discriminando diferentes fuentes de iluminación¹⁹), además del patrón de sueño vigilia²⁰.

A modo de resumen, el presente estudio tiene como objetivo principal de este proyecto es monitorizar y caracterizar los patrones de sueño en pacientes con DCNO y estén siendo tratados con opioides. Además, se correlacionarán con variantes clínicas, farmacológicas y genéticas involucradas en la regulación del ritmo circadiano del sueño.

2 - Hipótesis y Objetivos

2.1- Hipótesis

La experiencia del DCNO se suele acompañar de comorbilidades como los TS que pueden conllevar un aumento de la incidencia de comorbilidad, incluso de una mayor frecuentación sanitaria. Aunque se ha sugerido la posibilidad de que exista una relación recíproca entre TS, el consumo de opioides y el dolor, existen pocas evidencias que los relacionen. Nuestra hipótesis es que caracterizar los patrones de sueño en pacientes con DCNO que estén siendo tratados con opioides, junto con una serie de variantes clínicas, farmacológicas y genéticas involucradas en la regulación del ritmo circadiano del sueño, ayudaría a fijar nuevos objetivos terapéuticos que mejoren la calidad del sueño; y que esto ayudaría a mejorar el DCNO y la funcionalidad de dichos pacientes.

2.2- Objetivos

El objetivo principal de este proyecto es monitorizar y caracterizar el patrón de sueño y sus potenciales trastornos en pacientes con DCNO.

¹⁸ Ballester P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchís A, Fernández-Cogollor N, Gázquez-Galera P, Mata-Roig G, et al. 2017 International Meeting for Autism Research: Chronobiology in Adulthood Autism Spectrum Disorder. Insar.confex.com. (2020). Retrieved 20 May 2020, from <https://insar.confex.com/insar/2017/webprogram/Paper25092.html>

¹⁹ Scheer, F. A., Wright, K. P., Jr, Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2007). Plasticity of the intrinsic period of the human circadian timing system. PloS one, 2(8), e721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000721>

²⁰ Lenhard, D. (2020). Computation of different effect sizes like d, f, r and transformation of different effect sizes: Psychometrica. Retrieved 20 May 2020, from https://www.psychometrica.de/effect_size.html

Además, este estudio presenta los siguientes objetivos secundarios:

1. Determinar cuáles son los problemas más prevalentes comparándolos con los datos subjetivos de los cuestionarios de sueño con los objetivos MCA.
2. Analizar los polimorfismos genéticos en genes reloj y compararlos con la población control. Vamos a tratar de identificar si los TS son más prevalentes en pacientes con un genotipo específico para diferentes genes reloj como *PER*, *CLOCK* o *BMAL-1*.

3 - Metodología

3.1 – Diseño y ética

Estudio observacional para estudiar los patrones de sueño en pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) tratados con opioides a largo plazo (≥ 6 meses) y sus acompañantes. Un grupo preliminar de pacientes (caso, $n=50$) fueron incluidos desde la consulta de la Unidad del Dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), y comparados con un grupo de acompañantes sin DCNO, ni tratamiento con opioides (grupo control, $n=50$), de la misma área geográfica. Se contó con familiares/ acompañantes de los pacientes. La inclusión estaba diseñada 1:1 caso: control, de modo consecutivo, según fueron atendidos por rutina asistencial.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con medicamentos (CEIm) del Departamento de Salud Alicante- Hospital General siendo dado de alta como investigador colaborador, en el año 2019, el alumno del presente TFG (Anexo I). Además, se recibió un informe favorable de la Oficina de investigación Responsable (UMH). Todos los/as participantes firmaron consentimiento informado previo a la recogida de la información clínica y genética, así como otro para “Donación de muestra” al Biobanco. El estudio se llevó a cabo siguiendo la legislación vigente y la Ley Orgánica de Protección de Datos. Del mismo modo, este proyecto recibió la Ayuda Fundación Navarro Trípodi en el año 2018.

3.2 - Sujetos a estudio

Criterios de inclusión.

- a) Grupo de caso: pacientes de edades comprendidas entre 18 y 80 años; un diagnóstico previo de DCNO según criterios clínicos; que hayan estado en tratamiento estable con opioides (incluyendo tramadol) ≥ 6 meses; firma del consentimiento informado.
- b) Grupo control pertenecen a la misma zona geográfica que los casos (al menos 2 generaciones) y que sean acompañantes / familiares de los casos.

Criterios de exclusión.

Se excluyen los participantes de los cuales se haya perdido el seguimiento, aquellos que por decisión propia decidan abandonar el estudio, así como los que presenten cualquier condición médica incompatible con las condiciones del estudio y/o estén en tratamiento farmacológico específico de sueño (terapia cognitivo conductual, hipnóticos y melatonina). También todo aquel que niegue su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio.

3.3 - Recogida de variables

El procedimiento fue el siguiente, desde la consulta UDO se incluyó la pregunta de si se padece alteración del sueño y en caso afirmativo, se le proponía al paciente, junto con un control de su entorno familiar, participar en el estudio. Se le citaba en otra sesión para informarle del estudio y recoger su consentimiento informado, junto con su muestra biológica si además, firmaba el consentimiento informado de Biobanco²¹, anotando fecha en cuaderno.

3.3.1 - Demográficas, clínicas y de seguridad

Todos los participantes completan un cuestionario antes de ingresar al estudio y otros datos durante la semana de MCA con las variables más frecuentes para demográficas (edad, sexo, peso, altura) junto con otras que se muestran en la Tabla 2.

²¹ (2020). Retrieved 20 May 2020, from http://grupos.fisabio.san.gva.es/c/document_library/get_file?uuid=e46ede64-f6f9-4438-bc67-ca8760c630fb&groupId=44655

Tabla 2. Test clínicos: escalas, rangos e interpretaciones.

Tipo de cuestionario	Rango	Interpretación	Significado
Índice de masa corporal (IMC, kg/m²)	15 a 40	19-25 normal, 25-30 sobrepeso, 30-35 obesidad I 35-40 obesidad II >40 obesidad III	Estado ponderal de la persona
Escala analógica visual horizontal (EVA, cm)	0 a 10	0= ausencia dolor, <4 leve, 4-7 moderado, >7 intenso, 10=máximo dolor	Intensidad del dolor
Hospital Ansiedad Depresión (HAD, puntos)	0 a 3/pregunta, 7 preguntas 0-21	0-7 normal, 8-10 límite, >11 anormal	Estado emocional del paciente

-Variables clínicas para caracterizar el DCNO: Escala visual analógica de dolor (EVA, intensidad y alivio, de 0-100 mm), calidad de vida (EVA, de 0-100 mm),

-Variables clínicas para el análisis de comorbilidades que podrían afectar al sueño, además del dolor: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), repartida en HAD A y HAD D, una herramienta de uso frecuente para medir los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios, cada escala contiene 7 preguntas de respuestas múltiples calificadas de 0 a 3.

Variables de seguridad farmacológica.

Además, se hizo un listado de registro de EA más frecuentes asociados a los analgésicos opioides y también otros concomitantes según sus fichas técnicas. Para ello, se escogieron los más frecuentes y se añadieron campos de preguntas abiertas para que los/las pacientes pudieran cumplimentarlos.

Además, se hizo un estudio retrospectivo de las sospechas de reacción adversa de medicamento (RAM) que se había remitido al Servicio de Farmacología Clínica, por rutina médica, desde la UDO entre los años 2011-2018, para comparar su prevalencia.

3.3.2 - Variables clínicas que evalúan las alteraciones del sueño

Se pidió a todos los participantes que siguieran sus rutinas e informaran sobre su forma de despertar seleccionando una de las siguientes opciones: despertador / radio, alguien a quien le pedí que me despertara (por ejemplo,

pareja, padre), ruidos o despertar natural. Mediante entrevista telefónica se completaron los cuestionarios explicados a continuación.

3.3.2.1 - Cuestionario del Sueño *Medical Outcomes Study Sleep (MOS-S)*:

Es una herramienta que incluye doce ítems que evalúan las alteraciones del sueño, la somnolencia, la cantidad de sueño, los ronquidos y el despertar por falta de aliento o con dolor de cabeza. Para comparar este cuestionario se contó con un grupo control histórico que se reclutó entre el año 2015-2016 de 62 personas acompañantes de pacientes con dolor. Estos se han tomado como controles en un estudio previo publicado²².

3.3.2.2 - Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI):

PSQI es una prueba de diario de sueño / vigilia de 7 días para medir la calidad y las características del sueño durante el último mes. Está formado por 19 ítems autocalificados y 5 preguntas calificadas por el compañero de cama o compañero de cuarto, si lo hay. Las puntuaciones varían de 0 a 21, con valores más altos indicando una peor calidad del sueño²³.

3.3.2.3 - Medidas de funcionamiento diurno:

La somnolencia diurna y la fatiga se examinaron mediante la Escala de somnolencia de Epworth (ESS)²⁴ y la Escala de fatiga de Flinders (FFS)²⁵, respectivamente.

- La ESS presenta ocho situaciones diferentes en las que la mayoría de las personas se involucran durante su vida diaria. En esas situaciones, la probabilidad de quedarse dormido durante ellas se califica con una escala Likert de cuatro puntos (0: sin posibilidad de adormecerse; 1: ligera posibilidad; 2: posibilidad moderada; 3: posibilidad alta). Los puntajes varían de 0 a 24, con puntajes más altos que indican mayor somnolencia diurna.

²² Margarit, C., Ballester, P., Inda, M. D., Roca, R., Gomez, L., Planelles, B., Ajo, R., Morales, D., & Peiro, A. M. (2019). OPRM1 Gene Interaction with Sleep in Chronic Pain Patients Treated with Opioids. *Pain physician*, 22(1), 97–107. <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NjAxMA%3D%3D&journal=116>

²³ Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

²⁴ Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

²⁵ Gradisar, M., Lack, L., Richards, H., Harris, J., Gallasch, J., Boundy, M., & Johnston, A. (2007). The Flinders Fatigue Scale: preliminary psychometric properties and clinical sensitivity of a new scale for measuring daytime fatigue associated with insomnia. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(7), 722–728

- La FFS es un cuestionario retrospectivo de autoinforme de siete ítems que mide la fatiga experimentada por el participante durante un período de 2 semanas. Se presentan seis elementos en formato Likert, que van desde 0 (en absoluto) a 4 (extremadamente). El punto cinco requiere que los encuestados determinen la hora del día en que se experimenta fatiga utilizando una lista de verificación de elementos múltiples (0: ninguno; 1: primera hora mañana; 2: mitad mañana; 3: mediodía; 4: mitad tarde; 5: última hora tarde; 6: primera hora noche; 7: última hora noche). Y frecuencia en días/semana (0:0 d/s; 1:1-2 d/s; 2:3-4 d/s; 3:5-6 d/s; 4:7 d/s). El rango de puntos es de 0 a 31 puntos, donde los más altos son indicativos de mayor fatiga.

En la Tabla 3 a continuación se muestra un resumen de los cuestionarios usados en el estudio.

Tabla 3. Escalas relacionadas con el sueño, rangos e interpretaciones.

Cuestionario	Rango	Interpretación	Significado
Medical Outcomes Study Sleep (MOS-S)	1 a 6, 12 componentes 12-71	0-100 7 calificaciones SLPD, SLPSNR, SLPSOB, SLPQ, SLPOP, SLPA, SLPS, SLP6, SLP9	Dimensiones del sueño
Índice Calidad Sueño Pittsburgh (PSQI)	0 a 3, 7 componentes 0-21	<5 sin problema, 5-7 merece atención médica, 8-14 merece atención y tratamiento, >15 problema grave	Hábitos de sueño
Escala Somnolencia Epworth (ESS)	0 a 3, 8 preguntas 0-24	0-10 normal adulto sano, 11-14 leve, 15-17 moderada, 18-24 severa	Magnitud sentimiento somnolencia
Escala Fatiga Flinders (FFS)	0 a 4, 7 componentes 0-31	0-12 sin problema, 13-15 leve, 16-20 moderada, >21 severa	Magnitud sentimiento fatiga

3.3.3 - Monitorización Circadiana Ambulatoria

El sueño de los participantes se evaluó objetivamente con la MCA que se coloca en la extremidad no dominante durante una semana, como se describió

anteriormente²⁶ se quitó durante la ducha o cualquier otra actividad donde pudiera mojarse. Los datos se filtraron para eliminar las mediciones erróneas al tener el dispositivo fuera de la muñeca de forma temporal.

Los parámetros de sueño analizados fueron: (a) tiempo total de sueño (TST) definido como el número de minutos registrados como sueño entre el inicio del sueño y el desplazamiento del sueño durante la noche; (b) tiempo en la cama (TIB) como minutos totales en la cama por la noche hasta el sueño compensado; (c) latencia de inicio del sueño como el tiempo hasta el inicio del sueño por la noche; (d) número de despertares durante el intervalo TST (núm. despierto); y (e) minutos despierto durante el intervalo TST; y (f) la eficiencia se calculó como la relación de TST / TIB multiplicada por 100 (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros del sueño, rangos e interpretaciones.

Cuestionario	Rango	Interpretación	Significado
Latencia del sueño	<30 minutos	quedarse durmiendo después de acostarse	normalidad
Tiempo total de sueño	>6 horas	duración de sueño por noche	normalidad
Eficiencia del sueño	>85%	(nº horas dormidas / nº horas cama) x 100	normalidad

3.3.4 - Variables farmacológicas

Toda la información de los participantes se obtuvo del Sistema Integrado de Información de Salud de Valencia para evaluar la salud física y el historial médico. Cubre aproximadamente el 11% de la población española con cerca de 5 millones de pacientes activos y la distribución demográfica es amplia. Por lo tanto, el análisis de los datos clínicos y de prescripción proporcionará información que sea representativa de las tendencias nacionales. Listado de medicamentos que se registró fue el relacionado con los analgésicos, coadyuvantes y los tratamientos de la ansiedad / depresión como comorbilidad analizada: diazepam, metamizol, paracetamol, buprenorfina, oxicodona, naloxona, baclofeno, pregabalina, tizanidina, duloxetina, tapentadol, lorazepam,

²⁶ Ballester, P., Martínez, M. J., Javaloyes, A., Inda, M. D., Fernández, N., Gázquez, P., Aguilar, V., Pérez, A., Hernández, L., Richdale, A. L., & Peiró, A. M. (2019). Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 12(1), 66–79. <https://doi.org/10.1002/aur.2000>

desvenlafaxina, vortioxetina, clonazepam, mirtazapina, paroxetina, gabapentina, fluoxetina, topiramato, bromazepam, trazodona, venlafaxina, eslicarbazepina, acetilsalicílico ácido, amitriptilina, lacosamida, nortriptilina, lormetazepam, zolpidem, morfina, escitalopram, tramadol, fentanilo, hidroxizina.

3.3.5 - Variables genéticas

Se estudiarán los polimorfismos de los genes reloj (*Period 1; Neuronal PAS domain protein 2*) por PCR cuantitativa, y de la vía melatoninérgica [enzima ASMT y el receptor de la melatonina 1A (*MTNR1A*). *PER1* (*rs885747 G>C*, *rs6416892 T>G*), *ASMT* (*rs4446909 G>A*, *rs5989681 G>C*), *NPAS2* (*rs1811399 T>G*), y *MTNR1A* (*rs28383652 NA*, *rs7654853 NA*). Para ello, el ADN genómico se extraerá de muestras saliva con el kit QIAamp mini-kit de ADN (Qiagen). Mediante PCR a tiempo real y el empleo de sondas TaqMan específicas MGB® (Applied Biosystems) se realizará el genotipado. Todas las amplificaciones de PCR se realizarán en triplicado en un aparato de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa Rotor Gene Q (Qiagen).

3.4 - Análisis estadístico y cálculo tamaño muestral

La prueba de normalidad de Shapiro-Wilks se utilizó como base para la selección de pruebas paramétricas o no. Las variables se presentan como media \pm desviación estándar, media \pm desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), o como porcentajes (%). Se usó una prueba t para muestras independientes o U de Mann Whitney para evaluar las diferencias de dos grupos. Las frecuencias se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado, con la corrección de continuidad de Yate según corresponda. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con las variables sueño / DEM para analizar posibles relaciones con las variables demográficas y clínicas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism 5.0 y R Studio. Se consideró que los valores de $p < 0,05$ indicaban significación.

Este estudio exploratorio servirá para obtener información preliminar que sirva de base para futuros estudios y, aunque no podamos establecer a priori la potencia del estudio, se plantea la inclusión de un grupo piloto de 50 pacientes con DCNO y 50 controles de similares características, pero sin DCNO.

4 - Resultados

4.1 – Diagrama de flujo.

Los pacientes son incluidos desde la consulta de la UDO del HGUA siguiendo los criterios de inclusión que fueron mayores de edad, un diagnóstico previo de DCNO según criterios clínicos, tratamiento estable con opioides ≥ 6 meses, y firma del consentimiento informado (Figura 4).

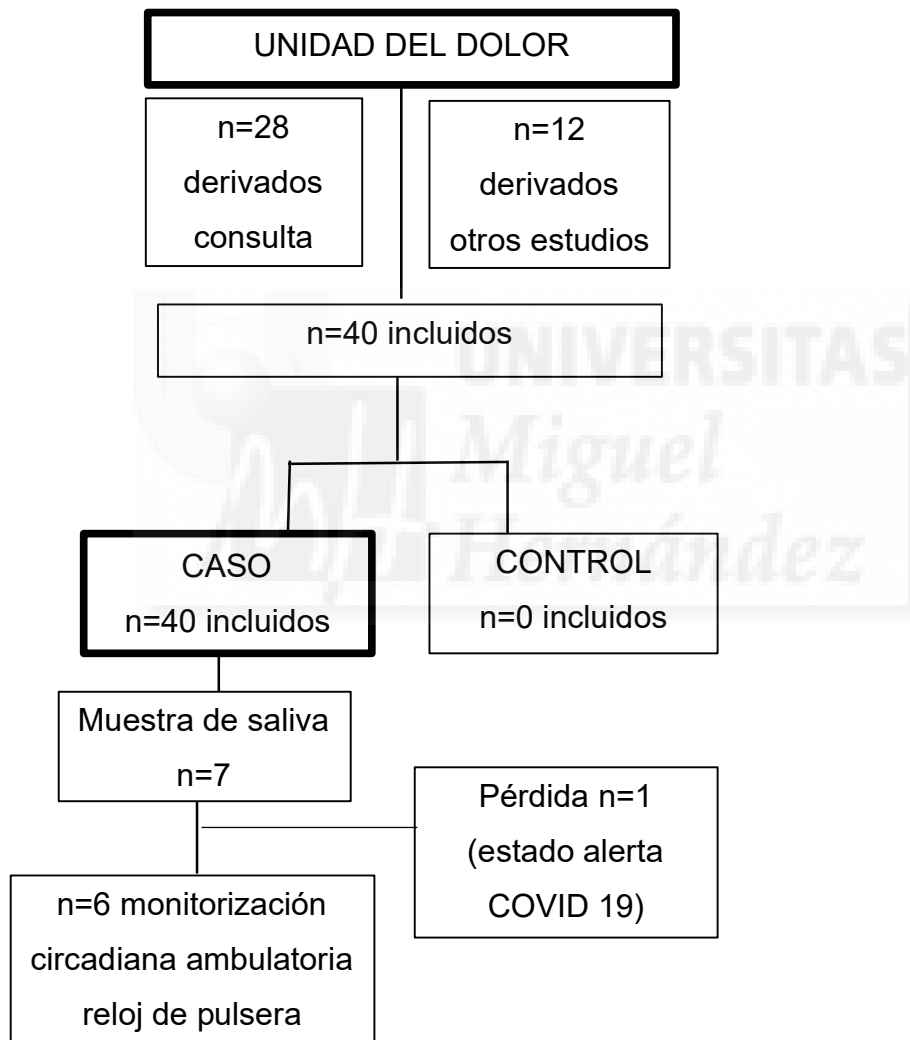


Figura 4. Diagrama de flujo de la muestra incluida.

4.2 - Análisis descriptivo.

Demográfico y clínico.

Se presentó una significativamente mayor participación de, mujeres (77%) que de hombres, con edad media de 56 años (desviación estándar 10 años) y obesidad media nivel I (IMC 30-35 kg/m²) (Tabla 5).

Tabla 5. Datos descriptivos demográficos.

Variables demográficas	Total	Hombres	Mujeres	p valor
Pacientes n (%)	40	9 (23%)	31 (77%)	<0.0001
Edad (años)	56 ± 10	56 ± 11	56 ± 11	0,6736
IMC (kg/m ²)	30 ± 6	31 ± 6	30 ± 7	0,8458

Tabla 5. Variables expresadas en media ± DS. IMC: Índice de Masa Corporal.

La media de dolor era moderado con una tendencia a presentar ansiedad con valores medios cercanos al límite inferior de ser positivos (HAD media, 10 puntos) y, con menor frecuencia, depresión (HAD media, 8 puntos), sin diferencias significativas por sexo (Tabla 6).

Tabla 6. Datos clínicos.

Variables clínicas	Total	Hombres	Mujeres	p valor
Intensidad dolor (EVA, cm)	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	0,9378
HAD ansiedad (HAD-A, puntos)	10 ± 5	10 ± 5	10 ± 5	0,8966
HAD depresión (HAD-D puntos)	8 ± 5	9 ± 4	8 ± 5	0,9093

Tabla 6. Variables expresadas en media ± DS. EVA: Escala Visual Analógica del dolor. HAD: cuestionario Hospitalario de Ansiedad y Depresión.

El auto cuestionario de la calidad de vida escala vertical se dejó como dato final a recoger en la última visita física del paciente, y por el estado de alerta Covid no se pudo recoger.

4.3 - Análisis del sueño

4.3.1 – Escala de sueño *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-S)

Este cuestionario evalúa los TS mediante la evaluación de sus múltiples dimensiones. Menos el tiempo óptimo de sueño (SLOP), las otras escalas se puntúan de 0 a 100 y una mayor puntuación supone un mayor problema de lo que estemos midiendo.

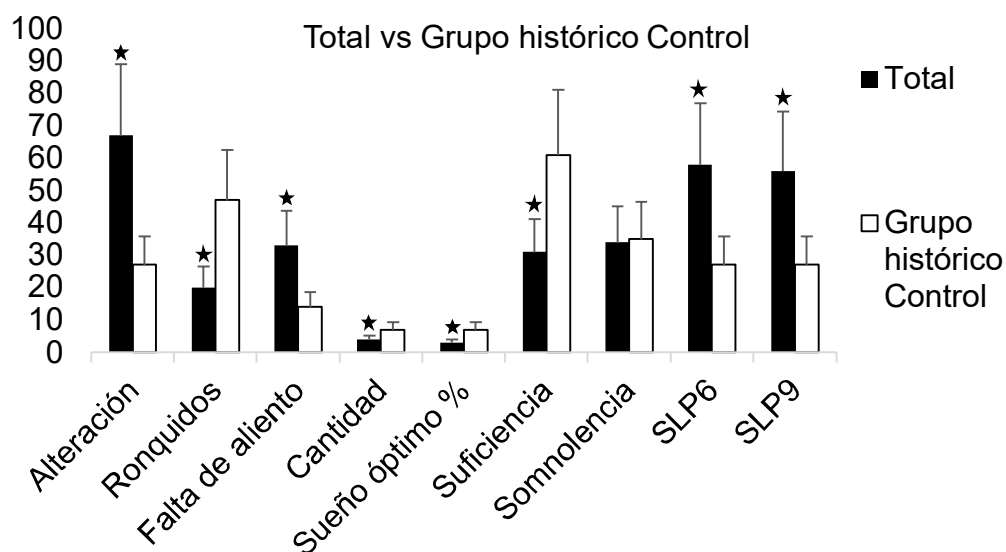
Comparado con el control histórico incluido en la UDO, nuestra población obtiene medias hasta tres veces superiores en alteración (SLPD) y cerca del doble en los índices resumen SLP6 (58 ± 17 vs. 27 ± 19 , $p < 0.0001$) y SLP9 (56 ± 17 vs. 27 ± 17 , $p < 0.0001$). Los datos muestran diferencias significativas en la presencia de ronquidos (SLPSNR, 20 ± 29 vs. 47 ± 39 , $p = 0.0004$), falta de aliento (SLPSOB, 33 ± 30 vs. 14 ± 23 , $p = 0.0013$), cantidad (SLPQ, 4 ± 2 vs. 7 ± 1 , $p < 0.0001$) y suficiencia de sueño (SLPA, 31 ± 29 vs. 61 ± 34 , $p < 0.0001$) (Figura 5 A). Este patrón de sueño alterado en los pacientes con DCNO, fue similar entre hombres y mujeres, salvo en la falta de aliento donde las cifras en las mujeres son de 2 a 3 veces mayores (SLPOB, 15 ± 18 vs. 38 ± 31) (Figura 5 B) alcanzando una diferencia significativa ($p = 0.0150$) como se muestra en la Tabla 7.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple que estimó una relación significativa entre SLP6, SLP9 y la edad es significativa (p valor = 0.0114, p valor = 0.0113, respectivamente). Cuanto mayor es el paciente, más problemas de sueño presenta.

Tabla 7. Resultados de la escala de sueño MOS-S.

MOS-S	Total (n=36)	Control (n=54)	p valor	Hombres (n=8)	Mujeres (n=28)	p valor
Alteración (SLPD)	67 ± 20	27 ± 21	<0.0001	66 ± 15	67 ± 21	0,8770
Ronquidos (SLPSNR)	20 ± 29	47 ± 39	0,0004	13 ± 15	22 ± 32	0,2427
Falta de aliento (SLPSOB)	33 ± 30	14 ± 23	0,0013	15 ± 18	38 ± 31	0,0150
Cantidad (SLPQ)	4 ± 2	7 ± 1	<0.0001	4 ± 1	4 ± 2	0,6870
Sueño óptimo (SLOP) %	3 %	7 %	0,0004	0 %	4 %	0,3261
Suficiencia (SLPA)	31 ± 29	61 ± 34	<0.0001	26 ± 30	32 ± 29	0,6333
Somnolencia (SLPS)	34 ± 26	35 ± 20	0,7594	28 ± 25	35 ± 27	0,4914
Índice 6 (SLP6)	58 ± 17	27 ± 19	<0.0001	56 ± 18	58 ± 17	0,7630
Índice 9 (SLP9)	56 ± 17	27 ± 17	<0.0001	54 ± 15	57 ± 17	0,6308

Tabla 7.MOS-S: *Medical Outcomes Study Sleep*. SLP: Sleep Problem Index. D: disturbance. SNR: snoring. SOB: short of breath; Q: quantity. OP: optimal sleep. A: adequacy. S: somnolence. Los datos están representados de 0 a 100 en promedio ± desviación estándar o como porcentaje. Los valores en negrita corresponden a comparaciones estadísticamente significativas.



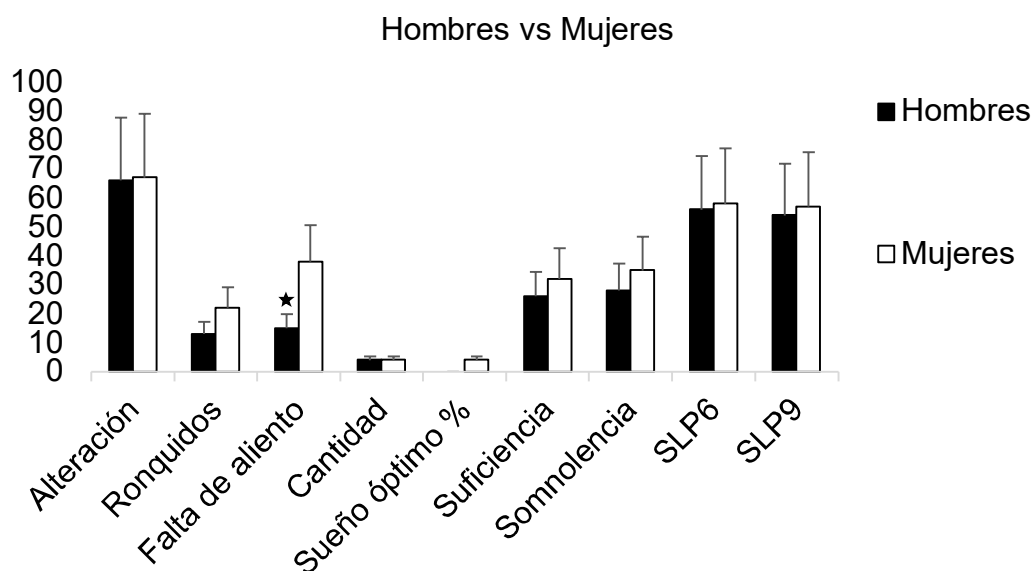


Figura 5. Comparación resultados cuestionario MOS-S: (A): casos vs. grupo histórico de control, y (B): análisis por sexo. * = p-valor < 0.05.

4.3.2 - Variables subjetivas de sueño referido por el paciente

La población presentó un Índice de Calidad de Sueño Pittsburgh en el rango de “merecer atención y tratamiento médico”, junto con un nivel de fatiga leve en mujeres y moderada en hombres sin apreciar diferencias significativas por sexo y una somnolencia dentro del rango normal en adultos (Tabla 8).

Tabla 8. Variables de los cuestionarios relacionados con el sueño y sus consecuencias sobre la somnolencia y fatiga diurnas.

Cuestionarios			Total (n=27)	Hombres (n=4)	Mujeres (n=23)	p valor
Índice	Calidad	Sueño	13 ± 3	12 ± 3	13 ± 3	0,1777
Pittsburgh (PSQI)						
Escala Fatiga Flinders (FFS)			15 ± 5	20 ± 3	14 ± 5	0,5910
Escala Somnolencia Epworth (ESS)			5 ± 4	4 ± 2	6 ± 5	0,9704

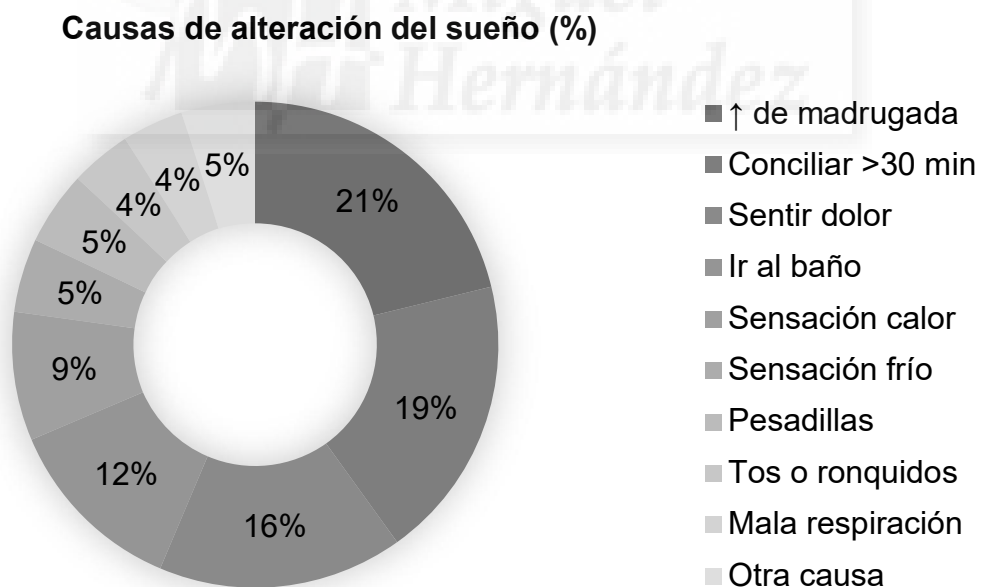
Un análisis a partir de preguntas muy similares de los cuestionarios PSQI y MOS-S muestra que los porcentajes de pacientes dentro del rango de normalidad fueron inferiores al 36%, de un modo similar por sexo, con una tendencia menor en la eficiencia de sueño en las mujeres que presentaron un 21% menos (p= 0.4917) (Tabla 9).

Tabla 9. Porcentaje de sujetos en valores normales de sueño dentro de la muestra total y por sexo: preguntas comunes del PSQI y MOS-S.

Análisis del sueño (valor normal)	Total (n=36)	Hombres (n=8)	Mujeres (n=28)	p valor
Latencia de sueño (>30 minutos)	36 %	37%	35 %	0,4769
Tiempo total de sueño (TTS, >6 h)	10 %	12 %	10 %	0,8141
Eficiencia del sueño (>85%)	33 %	50 %	28%	0,4917

4.3.3 - Perturbaciones del sueño con el test PSQI

Las respuestas al cuestionario PSQI, muestran que en torno al 20% de los/as pacientes se despiertan de madrugada varias veces (despertares nocturnos) y tienen dificultad para conciliar el sueño (latencia de sueño). De estos, un 16% por culpa del dolor, un 12% por necesidades como tener que ir al baño, diversas causas en la que destacan la sensación de cambio de temperatura (9% calor y 5 % frío). El apartado otra causa engloba situaciones como sudoración o acidez (Figura 6).



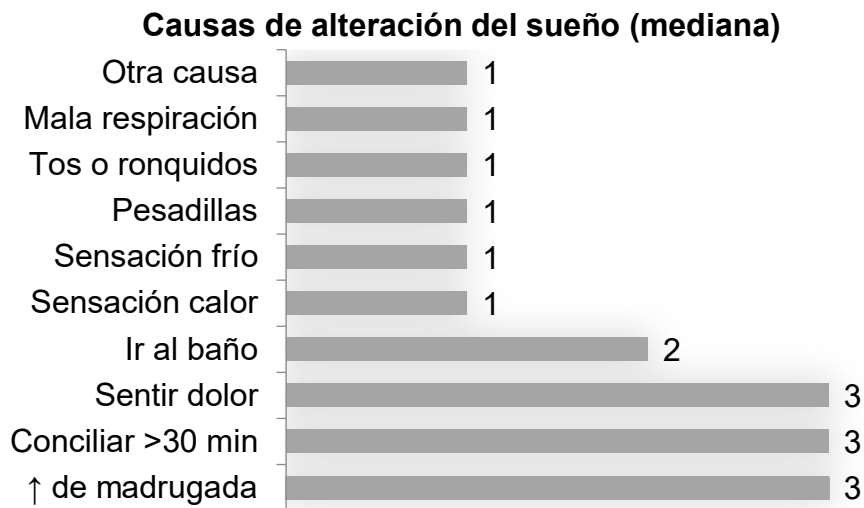


Figura 6. Causas que alteran el sueño derivadas del Índice Calidad Sueño Pittsburgh (PSQI) en (A) porcentajes, y (B) en mediana relacionado con veces que sucede en el tiempo (0: no me ha ocurrido durante último mes; 1: menos de una vez semana; 2: una o dos veces semana; 3: 3 o más veces semana).

4.3.4 - Fatiga con el test Escala Fatiga Flinders (FFS)

En total, se obtuvo la mayor mediana de 3 puntos en la frecuencia, correspondiente a sentirse fatigado entre 5 y 6 días por semana (Figura 7).

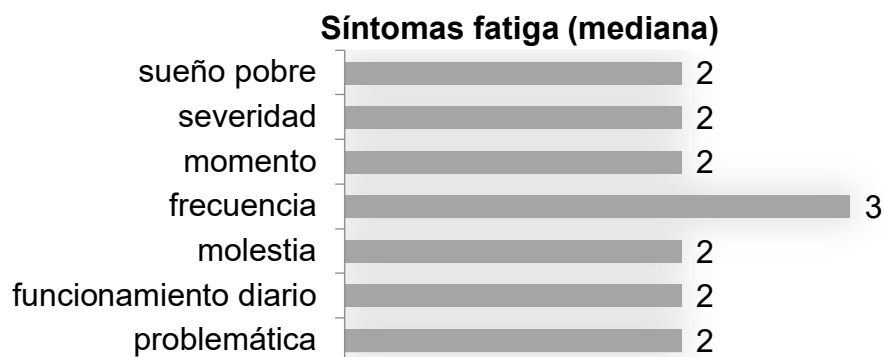


Figura 7. Síntomas de fatiga derivados del Escala Fatiga Flinders (FFS) expresados en mediana.

4.3.5 - Somnolencia con el test de Epworth (ESS)

Las respuestas al cuestionario ESS muestran que la mayor presencia se obtuvo después de comer, por la tarde o al ver la televisión (Figura 8).

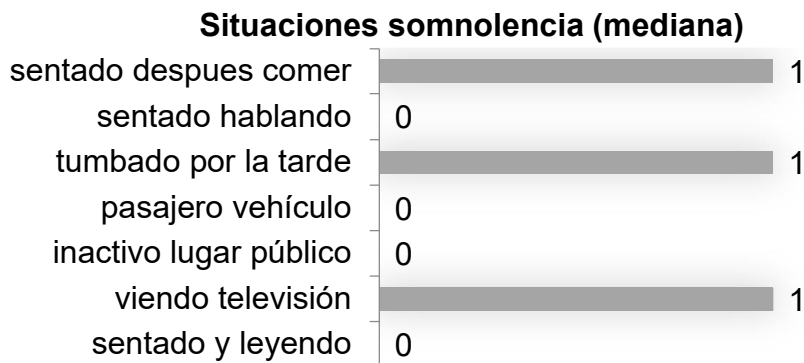


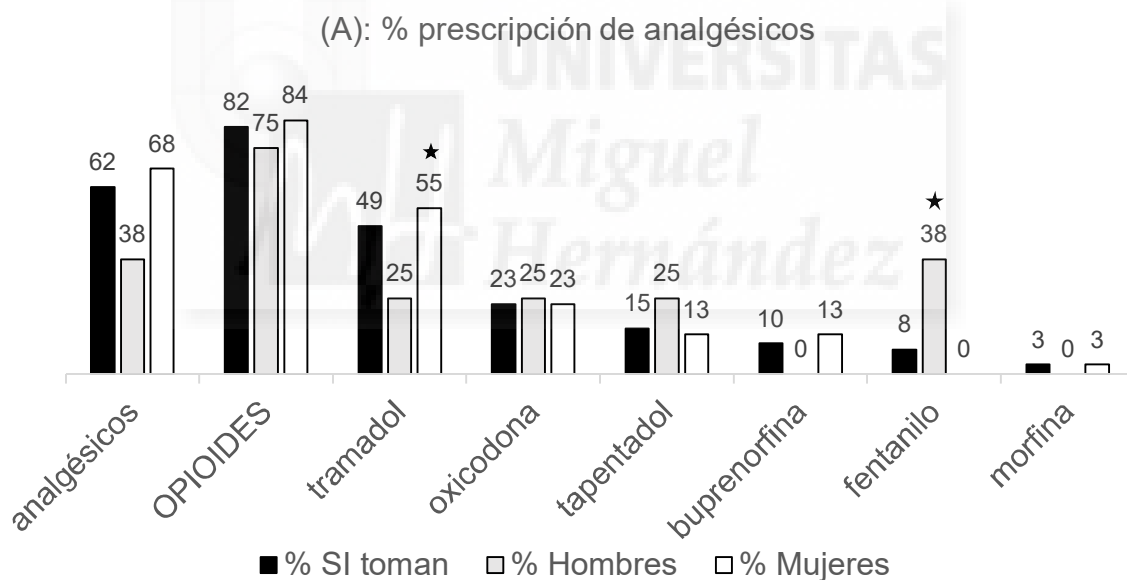
Figura 8. Situaciones del cuestionario Escala de somnolencia de Epworth (ESS) expresadas en mediana.

4.4 - Análisis farmacológico

Se ha registrado los medicamentos relacionados con el dolor en la población de estudio ($n=39$), donde 32 pacientes toman opioides (82%), 25 anticonvulsivantes (64%), 24 analgésicos simples (62%), 22 antidepresivos (56%) y 17 ansiolíticos (44%). En cuanto al sexo, a las mujeres se les prescribió significativamente más tramadol (hombres vs. mujeres, 25 vs 55 %, respectivamente, $p=0,0143$) y menos antidepresivos (75 vs. 52 %, respectivamente, $p=0,0152$) que los hombres. Se muestra una clara tendencia no significativa a que los hombres reciban un 30% menos analgésicos simples, un 23% menos de ansiolíticos y de modo significativo, un 9% más de hipnóticos. Asimismo, es llamativo como ninguna mujer recibió fentanilo frente al 38% de los hombres (Tabla 10 y Figura 9).

Tabla 10. Porcentajes de prescripción de medicamentos analgésicos y coadyuvantes distribuidos por grupos farmacológicos o principios activos.

Medicamentos (%)	Total (n=39)	Hombres (n=8)	Mujeres (n=31)	p-valor
Analgésicos simples	62 %	38 %	68 %	0,6377
Opioides	82 %	75 %	84 %	0,9028
Tramadol	49 %	25 %	55 %	0,0143
Oxycodona	23 %	25 %	23 %	0,1030
Tapentadol	15 %	25 %	13 %	0,0704
Buprenorfina	10 %	0 %	13 %	0,0759
Fentanilo	8 %	38 %	0 %	<0.0001
Morfina	3 %	0 %	3 %	0,3833
Anticonvulsivantes	64 %	63 %	65 %	0,3202
Antidepresivos	56 %	75 %	52 %	0,0152
Ansiolíticos	44 %	25 %	48 %	0,1288
Hipnóticos	18 %	25 %	16 %	0,0020
Relajantes musculares	26 %	25 %	26 %	0,0540



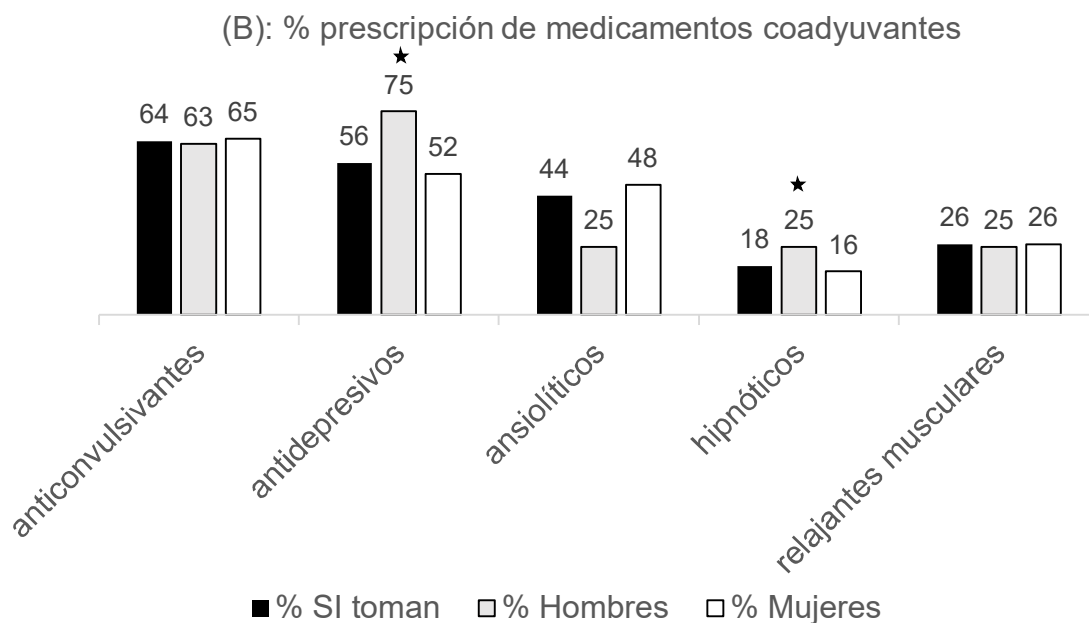


Figura 9. Porcentajes de prescripción de medicamentos: (A) analgésicos y (B) coadyuvantes distribuidos por grupos farmacológicos o principios activos. Los datos se presentan en porcentaje de SI toman, desglosado en hombres y mujeres. Distribuidos por grupos farmacológicos o principios activos. * = p-valor < 0.05

Aproximadamente 8 de cada 10 pacientes consumían opioides de prescripción, a dosis medias equivalentes de morfina de 82 mg/día, habiéndose prescrito un 45.2% más DEM en la población masculina que en la femenina (148 mg/día vs. 67 mg/día, respectivamente), sin que esa diferencia en nuestro estudio fuese significativa ($p=0.1639$) (Tabla 11).

Tabla 11. Dosis equivalente media de morfina (DEM) prescrita.

Opioide (media \pm DS)	Total (n=32)	Hombres (n=6)	Mujeres (n=26)	p-valor
DEM (mg/día)	82 \pm 73	148 \pm 120	67 \pm 49	0,1639
medianas (RIQ)	60 (67)	90 (168)	60 (64)	0,1639

RIQ; rango intercuartílico = cuartil 3 – cuartil 1.

Se realizó una regresión lineal simple para analizar si la relación entre la DEM que recibían los/as pacientes y su influencia en los resultados de los

cuestionarios de sueño (PSQI, MOS-S ítems resumen SLP6 y SLP9), comorbilidades (ansiedad, depresión, somnolencia) y tiempo total de sueño. En ninguno de ellos, esa relación resultó significativa.

4.5 - Seguridad

Todos los participantes completarán un cuestionario antes de ingresar al estudio y al final con los variables más frecuentes para evaluar el dolor, que incluye los EA más frecuentes asociados a los analgésicos según sus fichas técnicas, con un campo de respuestas abierto (Tabla 12). En el realizado al final (n=4) se determinó la presencia de un total de 18 EA: 10% boca seca, 7% nerviosismo, cefalea y picor, 5% insomnio. Además, se observó una prevalencia diferente de modo significativo en función del sexo de los EA que afectan: al deseo sexual (hombres vs. mujeres, 25 vs. 0% respectivamente, $p<0.001$) enrojecimiento de la piel (hombres vs. mujeres, 0 vs. 50% respectivamente, $p>0.001$) y edema (hombres vs. mujeres, 0 vs. 25% respectivamente, $p<0.001$) (Figura 10).

Tabla 12. Cuestionario de síntomas desde la última consulta.

Cuestionario final síntomas última consulta	% Total (n=4)	% Hombres (n=2)	% Mujeres (n=2)	p valor
Cefalea	75 %	50 %	25 %	0.4935
Insomnio	50 %	25 %	25 %	1.0000
Nerviosismo	75 %	25 %	50 %	0.4935
Estreñimiento	50 %	25 %	25 %	1.0000
Disminución deseo sexual	25 %	25 %	0 %	0.0002
Picor	75 %	25 %	50 %	0.4935
Enrojecimiento piel	50 %	0 %	50 %	<0.0001
Piel seca	50 %	25 %	25 %	1.0000
Boca seca	100 %	50 %	50 %	1.0000
Edema	25 %	0 %	25 %	0.0002
Otro (sudoración, acidez)	50 %	25 %	25 %	1.0000

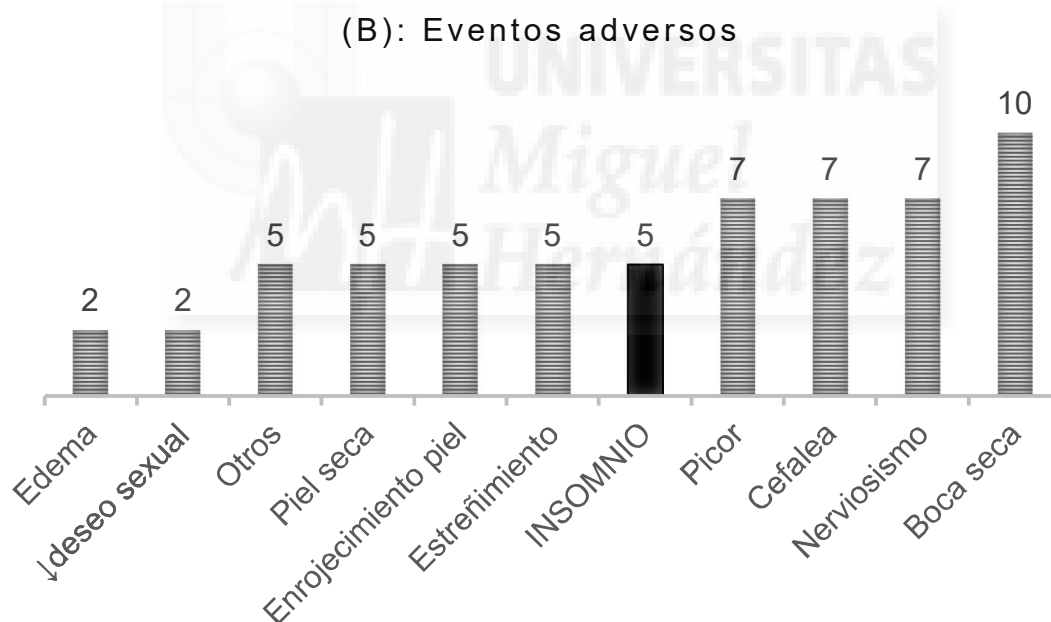
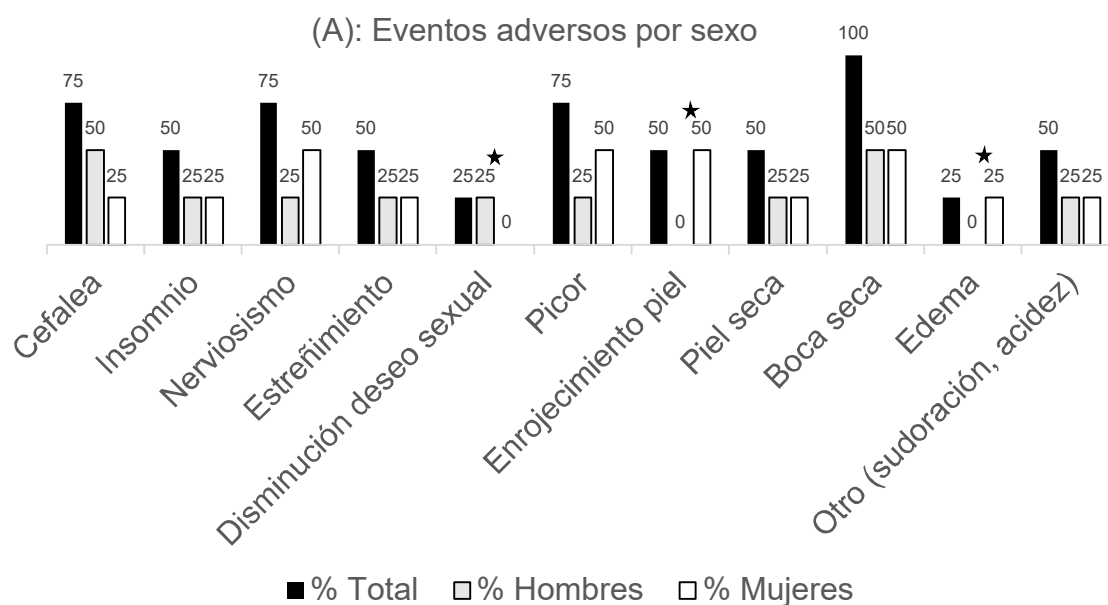


Figura 10 . Porcentaje de presencia de efectos adversos en la población de estudio: (A) analizados por sexo; (B) en total.

En el periodo de estudio no se notificó ninguna sospecha RAM. Sin embargo, se realizó una revisión retrospectiva del número de sospechas de RAM relacionadas con el área del sueño, remitidas desde la Unidad del Dolor al Servicio de Farmacología Clínica HGUA entre los años 2011- 2018. Dicha

revisión muestra que se registraron un total de 44/285 (15%) representando el 24% de las RAM que afectan al sistema neuropsiquiátrico (44/181). La RAM más prevalente se relacionó con la presencia de somnolencia (57%) seguido de insomnio (25%) (Figura 11).

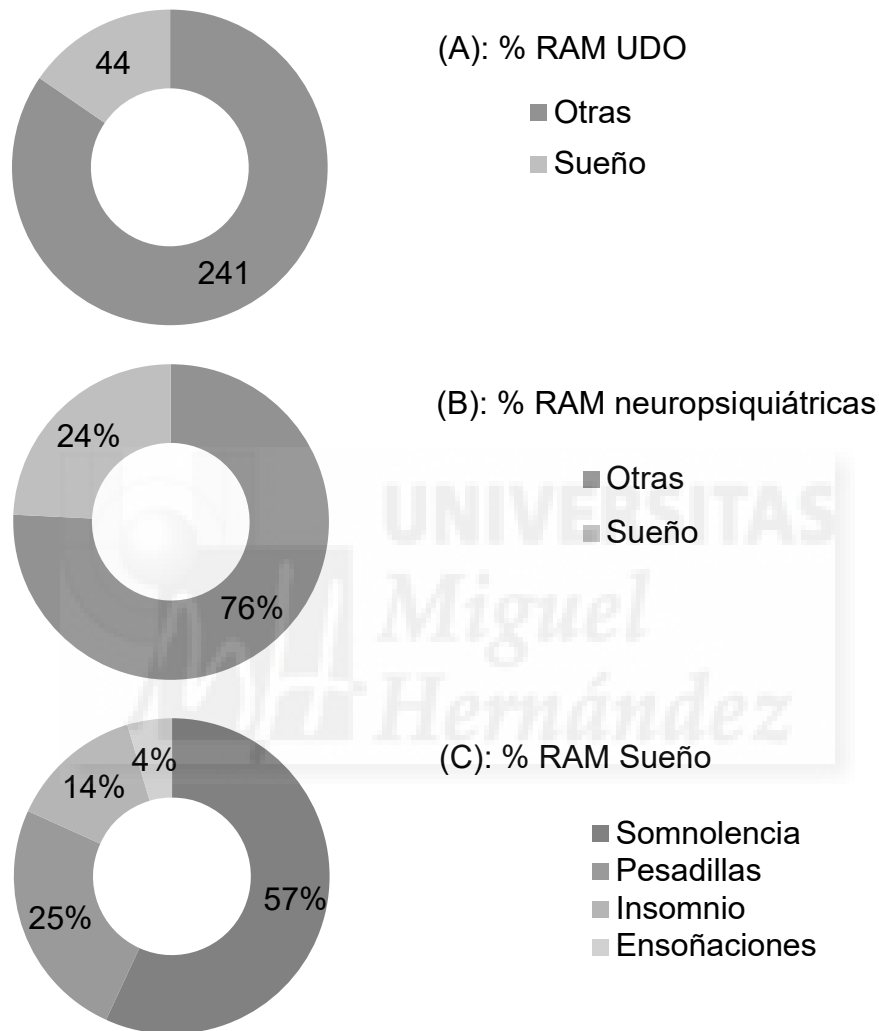


Figura 11. Porcentaje de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) relacionadas con el área del sueño, remitidas desde la Unidad del Dolor (UDO): (A) con respecto al total de sospechas RAM, (B): por sistema afectado, (C): por tipo de problema de sueño comunicado.

Más de la mitad de los medicamentos asociados con las sospechas RAM fueron opioides (55%), seguidos de neuromoduladores (26%) y un grupo

diverso de “otros medicamentos” compuesto por anestésicos locales (lidocaína), capsaicina, paracetamol, omeprazol, domperidona (Figura 12).

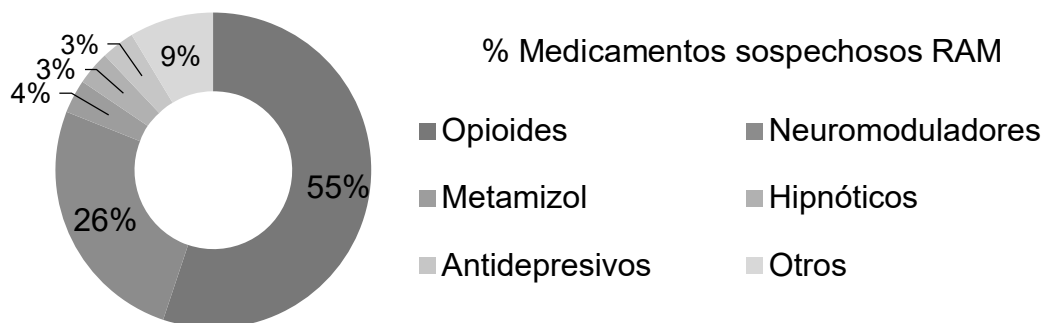


Figura 12. Porcentaje de medicamentos prescritos asociados a la presencia de sospechas de sospechas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) relacionadas con el área del sueño.

4.6 - Estudio genético del sueño

La extracción fue realizada por el alumno asistido por compañeros de TFM investigadores, gracias al equipo de LAI ISABIAL (Tabla 13).

Tabla 13. Datos del análisis de DNA en muestras de saliva recogidas.

Código paciente (DLD n)	Concentración (ng/ul)	Índice calidad 260/280	Índice pureza 260/230
DLD 3	13,7	2,19	2,12
DLD 5	17,3	2,13	3,26
DLD 7	8,7	2,12	2,87
DLD 9	47,2	2,14	1,86
DLD 10	15	2,21	2,55
DLD 12	0,9	1,93	-0,75
DLD 19	21	2,05	2,71

Tabla 13. Concentración: nanogramos por microlitros.

El estudio de polimorfismos y análisis de MCA queda aplazado debido al estado de alerta sanitaria por Covid-19.

5 - Discusión

El presente muestra los resultados preliminares de 40 pacientes con DCNO que han estado en tratamiento estable con opioides por más de 6 meses de duración, y caracterizó el sueño mediante mediciones subjetivas (cuestionarios), diarios de sueño y objetivas (MCA). Además, contempló otras comorbilidades que podrían afectar al sueño, como la ansiedad y la depresión, y también controló la seguridad farmacológica de los tratamientos analgésicos y coadyuvantes activos. Lamentablemente, la medición de otras variables que pudieran afectar al ciclo de sueño-vigilia, las variantes genéticas de los genes reloj no se pudieron llevar a cabo por la alerta sanitaria del país.

En primer lugar, se aprecia que hay una diferencia significativa respecto a la distribución de sexos en nuestra población, siendo más elevada la presencia de mujeres que alcanzó el 77%. Este dato llama la atención puesto que, pese a que exista una tendencia de un mayor número de mujeres en estudios previos con DCNO, este porcentaje se situaba en torno al 64-67%^{27,28}. Cuando se acabe la inclusión se podrá analizar este dato en profundidad y saber si el sexo puede mediar en presentar una mayor influencia en la relación entre la alteración de sueño en pacientes con DCNO²⁹.

El resto de las variables descriptivas y clínicas, son propias de una población media que es atendida en nuestra UDO del HGUA. Se observa que es una población adulta, y los valores medios de edad no presentan diferencias significativas por sexo. De acuerdo a la media de edad, se espera que los participantes duerman de acuerdo a lo establecido por esta revisión del sueño, pese a que la media presenta una obesidad nivel I que podría interferir en el ritmo de sueño vigilia que han quedado fuera del marco de este trabajo^{30,31}.

²⁷ Margarit, C., Roca, R., Inda, M. D., Muriel, J., Ballester, P., Moreu, R., Conte, A. L., Nuñez, A., Morales, D., & Peiró, A. M. (2019). Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(8), 836–847. <https://doi.org/10.1111/papr.12816>

²⁸ Planelles, B., Margarit, C., Inda, M. D., Ballester, P., Muriel, J., Barrachina, J., Ajo, R., Esteban, M. D., & Peiró, A. M. (2020). Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *The pharmacogenomics journal*, 20(2), 320–328. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0118-9>

²⁹ Bonvanie, I. J., Oldehinkel, A. J., Rosmalen, J. G., & Janssens, K. A. (2016). Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*, 157(4), 957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>

³⁰ National Sleep Foundation. (2017). National Sleep Foundation recommends new sleep times. <https://www.sleepfoundation.org/press-release/national-sleep-foundation-recommends-new-sleep-times>

³¹ Beccuti, G., & Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 402–412. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283479109>

Tanto hombres como mujeres presentaron un valor de intensidad de dolor moderado siendo el evento adverso más relacionado con la alteración del sueño, el insomnio³². La Asociación Americana del Sueño, en su clasificación Internacional de los problemas del sueño define los síntomas de insomnio con una elevada duración del tiempo de conciliación del sueño, elevados despertares nocturnos, corta duración del tiempo total de sueño, así como una sensación de cansancio o fatiga después del tiempo de sueño³³.

Respecto a las comorbilidades de ansiedad y depresión, todos los participantes experimentaron valores que estaban por encima del punto de corte de 7, y no se encontraron diferencias respecto a los valores de estas sintomatologías en función del género. Sabemos que la prevalencia de la ansiedad y la depresión entre los pacientes que experimentan DCNO es elevada³⁴, y también que estas dos comorbilidades están relacionadas con el ritmo de sueño³⁵.

Se analizó los problemas de sueño mediante el cuestionario MOS-S, comparado con los resultados de los controles históricos dentro de nuestra Unidad del Dolor, que han sido publicados recientemente³⁶, encontramos diferencias significativas en todos los parámetros excepto en la Somnolencia, esto demuestra la baja calidad de sueño de nuestra población que está en consonancia con el relato del paciente afirmando que tiene problemas en esta área. Destacar que también se describieron elevados porcentajes fuera del rango de normalidad para los despertares nocturnos, la latencia de sueño y eficiencia de sueño. Además, salvo en la falta de aliento, no hay más diferencias por sexo. Estos resultados pueden deberse a que los trastornos respiratorios asociados al sueño se agravan en relación a la edad, obesidad y

³² Jank, R., Gallee, A., Boeckle, M., Fiegl, S., & Pieh, C. (2017). Chronic Pain and Sleep Disorders in Primary Care. Pain research and treatment, 2017, 9081802. <https://doi.org/10.1155/2017/9081802>

³³ Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

³⁴ Cáceres-Matos, R., Gil-García, E., Barrientos-Trigo, S., Porcel-Gálvez, A. M., & Cabrera-León, A. (2020). Consequences of Chronic Non-Cancer Pain in adulthood. Scoping Review. Revista de saude publica, 54, 39. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001675>

³⁵ Iorfino, F., Hickie, I. B., Lee, R. S., Lagopoulos, J., & Hermens, D. F. (2016). The underlying neurobiology of key functional domains in young people with mood and anxiety disorders: a systematic review. BMC psychiatry, 16, 156. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0852-3>

³⁶ Ajo, R., Inda, M. D., Mateu, M., Segura, A., Ballester, P., Muriel, J., Sellers, R., Ferrández, G., Margarit, C., & Peiró, A. M. (2020). Personality and psychiatric disorders in chronic pain male affected by erectile dysfunction: prospective and observational study. International journal of impotence research, 10.1038/s41443-020-0294-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0294-9>

también menopausia en la mujer³⁷. A pesar de que en el resto de variables subjetivas no apreciamos diferencias significativas, cabe destacar la elevada presencia de la fatiga en nuestra población, evidenciando los síntomas de insomnio de acuerdo a la definición comentada con anterioridad. Esto podría llevar a realizar consejos específicos en el grupo de mujeres atendidas en nuestra UDO de similares características.

Respecto al tratamiento con opioides, cabe destacar que las mujeres presentaron un mayor porcentaje de tramadol en sus prescripciones, ubicado como un opioide menor en el segundo escalón de la OMS, esto no se explica ni por la intensidad de dolor, ni por la distribución de sexo obtenidas en este estudio. Por otro lado, los hombres tuvieron una mayor tasa de antidepresivos prescritos, estas tasas de prescripción no se corresponden a una mayor sintomatología depresiva de acuerdo con los valores obtenidos en el cuestionario HAD-D, que son similares a las mujeres que reciben menos medicación antidepresiva. Pero puede deberse a que se tiene en cuenta más a la hora de tratar un dolor con componente neuropático que es el modo más frecuente de abordaje farmacológico. También llama la atención que la dosis de opioides media tenga una tendencia a ser casi el doble en hombres que en mujeres, con el mismo nivel de dolor, siendo las mujeres más tributarias de recibir analgésicos simples y ansiolíticos que los hombres. Además, con el mismo nivel de TS, los hombres reciben, de modo significativo, un 9% más de hipnóticos que las mujeres que presentan una mayor prescripción de ansiolíticos. Debería de incluirse un estudio con perspectiva de género en este punto, pues no se había detectado esta diferencia tan marcada, en los estudios citados previamente desarrollados en nuestra UDO.

Con respecto a la seguridad farmacológica, los valores reflejados en este estudio de EA, pese al escaso número de registros, están en la línea de los valores publicados en otros estudios realizados con anterioridad en nuestra unidad y con las sospechas RAM revisadas de manera retrospectiva. Además, también se presenta una distribución diferencial en los relacionados con la

³⁷ Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177(9), 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>

esfera sexual y dermatológica, por sexo, que merece ser analizada en mayor profundidad.

5.1 - Limitaciones

No se ha podido realizar el análisis de MCA y la obtención de muestras biológicas en un elevado número de participantes de nuestro estudio, así como realizar en análisis mediante PCR cuantitativa de las muestras debido al estado de alarma sanitaria de nuestro país desde el 14 de marzo de 2020³⁸. Del mismo modo, la inclusión de la población control ha sido más lenta por el limitado número de dispositivos MCA y la falta de accesibilidad a algunos (por ejemplo; los pacientes venían solos a las reuniones de información). Este tema se solventará en un futuro También la variable sexo podría ser controlada para lograr el mismo número de participantes mujeres que hombres en ambos grupos (caso, control). Además, la calidad de vida no se pudo recoger perdiendo un dato muy relevante.

5.2 - Fortalezas y retos de futuro

Este estudio presenta una indudable fortaleza, que es la medición de los TS con variables objetivas y subjetivas, así como el estudio futuro de variantes genéticas que pueden afectarlos. Todo ello para una profunda caracterización que redundará en una individualización terapéutica de cada paciente. Además, el hecho de haber analizado los datos por sexo, evidencia una brecha de género en la prescripción farmacológica que debería ser evaluada con detenimiento. Implementar toda esta valoración de sueño en la práctica clínica de rutina de nuestra UDO, podría suponer una mejora de los TS que produzca una mejora en la intensidad de dolor y en las comorbilidades psiquiátricas³⁹. Además se ha empezado a colaborar con la Dra Teresa Canet (Neurofisióloga, Unidad de Sueño HGUA) en un estudio específico de alteraciones respiratorias de sueño y uso de opioides (SUEOPI, en proceso de redacción).

³⁸ Noticias Jurídicas. (2020). Retrieved 20 May 2020, from http://noticias.juridicas.com/base_datos/Laboral/661797-rd-463-2020-de-14-mar-estado-de-alarma-para-la-gestion-de-la-situacion-de.html

³⁹ Rosa Neto, N. S., Bento, J., & Pereira, R. (2019). Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of LIFE in Brazilian Fabry disease patients. Molecular genetics and metabolism reports, 22, 100547. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100547>

6 - Conclusiones

1. Nuestra población con DCNO era predominantemente mujeres, de edad media, con obesidad nivel I, dolor intenso, con tendencia a la ansiedad y depresión.
2. En los casos, se observó una alteración de su sueño, significativamente mayor, con ronquidos y falta de aliento, junto con una peor cantidad de sueño, sueño óptimo y suficiencia, frente grupo control, duplicando los valores medios de los índices resumen en SLP6 y 9.
3. La calidad media de su sueño mereció atención y tratamiento médico con tan sólo un 10-36% rango de la normalidad en cuanto a latencia, tiempo total de sueño y eficiencia del sueño.
4. El 80% de la población estaban recibiendo un tratamiento con opioides, recibiendo las mujeres una DEM (nivel I OMS) un 45% inferior y un 30% más de prescripción de tramadol (nivel II OMS), que los hombres con el mismo nivel de dolor. Asimismo, del resto de coadyuvantes, las mujeres recibieron un 23% significativamente menor de antidepresivos y un 9% menos de hipnóticos, con una tendencia a recibir más analgésicos simples y ansiolíticos, que los hombres, con el mismo nivel de TS.
5. El insomnio se detectó en un 5% de los eventos adversos, sin diferencia por sexo y no se notificaron sospechas RAM en el periodo de estudio, aunque el 15% del total de RAM UDO se vinculan al sueño, sobre todo por somnolencia (57%) e insomnio (25%). También se detectó una distribución diferente de modo significativo por sexo, de los EA que afectan al área sexual, más prevalente en los hombres, y al sistema dermatológico, más prevalente en las mujeres.

7 - Referencias bibliográficas

1. Torralba, A., Miquel, A., & Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(1), 16-22. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>
2. Gore, M., Brandenburg, N. A., Dukes, E., Hoffman, D. L., Tai, K. S., & Stacey, B. (2005). Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *Journal of pain and symptom management*, 30(4), 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009>
3. National Ambulatory Medical Care Survey: 2010 tables <http://www.cdc.gov/2010>. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/web_tables.htm
4. Stewart, A. L., & Ware, J. E. (1992). *Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach*. duke university Press., Durham and London, 1992. No. of pages: 449. ISBN 0-8223-1212-3 <https://doi.org/10.1002/pon.2960040212>
5. Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep medicine reviews*, 8(2), 119-132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
6. Shmigel, A., Foley, R., & Ibrahim, H. (2016). Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis care & research*, 68(11), 1688-1694. <https://doi.org/10.1002/acr.22890>
7. Moore, J. T., & Kelz, M. B. (2009). Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology*, 111(6), 1175-1176. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181bdfa2e>
8. Marschall, U., L'hoest, H., Radbruch, L., & Häuser, W. (2016). Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European journal of pain (London, England)*, 20(5), 767-776. <https://doi.org/10.1002/ejp.802>
9. Currow, D. C., Phillips, J., & Clark, K. (2016). Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *The Medical journal of Australia*, 205(7), 334-335. <https://doi.org/10.5694/mja16.00618>
10. Xu, Y., & Johnson, A. (2013). Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: efficacy, adverse events, and costs. *Pain research and treatment*, 2013, 943014. <https://doi.org/10.1155/2013/943014>
11. Madrid Pérez, J. A., & Rol de Lama, M. (2015). Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. *Digitum.um.es*. Retrieved 20 May 2020, from <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/45908>.
12. Tratamientos farmacológicos. Escala analgésica de la OMS. *Dolor.com*. (2020). Retrieved 20 May 2020, from <https://www.dolor.com/tratamiento-farmacologico-escala-analgésica-oms.html>
13. Junker, U., & Wirz, S. (2010). Review article: chronobiology: influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 16(2), 81-87. <https://doi.org/10.1177/1078155209337665>
14. Lee, K. A., Gay, C., Byun, E., Lerdal, A., Pullinger, C. R., & Aouizerat, B. E. (2015). Circadian regulation gene polymorphisms are associated with sleep disruption and duration, and circadian phase and rhythm in adults with HIV. *Chronobiology international*, 32(9), 1278-1293. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1087021>
15. Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3), 342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
16. Primeau, M., Gershon, A., Talbot, L., Cotto, I., Lotspeich, L., Hardan, A., Hallmayer, J., & O'Hara, R. (2016). Individuals with Autism Spectrum Disorders Have Equal Success Rate But Require Longer Periods of Systematic Desensitization than Control Patients to Complete Ambulatory Polysomnography. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(3), 357-362. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5584>
17. Ting, L., & Malhotra, A. (2005). Disorders of sleep: an overview. *Primary care*, 32(2), 305-v. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2005.02.004>
18. Ballester P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchís A, Fernández-Cogollor N, Gázquez-Galera P, Mata-Roig G, et al. 2017 International Meeting for Autism Research: Chronobiology in Adulthood Autism Spectrum Disorder. *Insar.confex.com*. (2020). Retrieved 20 May 2020, from <https://insar.confex.com/insar/2017/webprogram/Paper25092.html>
19. Scheer, F. A., Wright, K. P., Jr, Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2007). Plasticity of the intrinsic period of the human circadian timing system. *PloS one*, 2(8), e721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000721>
20. Lenhard, D. (2020). Computation of different effect sizes like d, f, r and transformation of different effect sizes: *Psychometrica*. Retrieved 20 May 2020, from https://www.psychometrica.de/effect_size.html
21. (2020). Retrieved 20 May 2020, from

http://grupos.fisabio.san.gva.es/c/document_library/get_file?uuid=e46ede64-f6f9-4438-bc67-ca8760c630fb&groupId=44655

22. Margarit, C., Ballester, P., Inda, M. D., Roca, R., Gomez, L., Planelles, B., Ajo, R., Morales, D., & Peiro, A. M. (2019). OPRM1 Gene Interaction with Sleep in Chronic Pain Patients Treated with Opioids. *Pain physician*, 22(1), 97–107. <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NjAxMA%3D%3D&journal=116>
23. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
24. Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
25. Gradsar, M., Lack, L., Richards, H., Harris, J., Gallasch, J., Boundy, M., & Johnston, A. (2007). The Flinders Fatigue Scale: preliminary psychometric properties and clinical sensitivity of a new scale for measuring daytime fatigue associated with insomnia. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(7), 722–728.
26. Ballester, P., Martínez, M. J., Javaloyes, A., Inda, M. D., Fernández, N., Gázquez, P., Aguilar, V., Pérez, A., Hernández, L., Richdale, A. L., & Peiró, A. M. (2019). Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 12(1), 66–79. <https://doi.org/10.1002/aur.2000>
27. Margarit, C., Roca, R., Inda, M. D., Muriel, J., Ballester, P., Moreu, R., Conte, A. L., Nuñez, A., Morales, D., & Peiró, A. M. (2019). Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(8), 836–847. <https://doi.org/10.1111/papr.12816>
28. Planelles, B., Margarit, C., Inda, M. D., Ballester, P., Muriel, J., Barrachina, J., Ajo, R., Esteban, M. D., & Peiró, A. M. (2020). Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *The pharmacogenomics journal*, 20(2), 320–328. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0118-9>
29. Bonvanie, I. J., Oldehinkel, A. J., Rosmalen, J. G., & Janssens, K. A. (2016). Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*, 157(4), 957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>
30. National Sleep Foundation. (2017). National Sleep Foundation recommends new sleep times. <https://www.sleepfoundation.org/press-release/national-sleep-foundation-recommends-new-sleep-times>
31. Beccuti, G., & Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 402–412. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283479109>
32. Jank, R., Gallee, A., Boeckle, M., Fiegl, S., & Pieh, C. (2017). Chronic Pain and Sleep Disorders in Primary Care. *Pain research and treatment*, 2017, 9081802. <https://doi.org/10.1155/2017/9081802>
33. Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
34. Cáceres-Matos, R., Gil-García, E., Barrientos-Trigo, S., Porcel-Gálvez, A. M., & Cabrera-León, A. (2020). Consequences of Chronic Non-Cancer Pain in adulthood. Scoping Review. *Revista de saude publica*, 54, 39. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001675>
35. Iorfino, F., Hickie, I. B., Lee, R. S., Lagopoulos, J., & Hermens, D. F. (2016). The underlying neurobiology of key functional domains in young people with mood and anxiety disorders: a systematic review. *BMC psychiatry*, 16, 156. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0852-3>
36. Ajo, R., Inda, M. D., Mateu, M., Segura, A., Ballester, P., Muriel, J., Sellers, R., Ferrández, G., Margarit, C., & Peiró, A. M. (2020). Personality and psychiatric disorders in chronic pain male affected by erectile dysfunction: prospective and observational study. *International journal of impotence research*, 10.1038/s41443-020-0294-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0294-9>
37. Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177(9), 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
38. Noticias Jurídicas. (2020). Retrieved 20 May 2020, from http://noticias.juridicas.com/base_datos/Laboral/661797-rd-463-2020-de-14-mar-estado-de-alarma-para-la-gestion-de-la-situacion-de.html
39. Rosa Neto, N. S., Bento, J., & Pereira, R. (2019). Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of LIFE in Brazilian Fabry disease patients. *Molecular genetics and metabolism reports*, 22, 100547. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100547>

ISABIAL
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE

CERTIFICA que

Samuel Murillo Miralles, con DNI **74242551T** ha participado en el siguiente proyecto de investigación no competitivo:

- Y para que conste a los efectos oportunos se firma el presente certificado en Alicante a 18 de mayo de 2020.

22116003P
JOSE
(R:
G42641308)

Fdo: José Sánchez Pavá